© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24-002-085.281

Ю.Б.Белоусов, Ж.А.Галеева, О.В.Ефременкова

ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, Москва

Антибактериальная терапия пневмоний в подавляющем большинстве случаев эмпирическая, требует применения препаратов с широким спектром антимикробной активности. Фторхинолоны, благодаря уникальной структуре и механизму действия, обладают высокой бактерицидной активностью в отношении как грамположительных и грамотрицательных, так и атипичных микроорганизмов (табл.1) [2,6,16,24,25].

Сывороточные концентрации фторхинолонов во много раз превышают МПК для грамотрицательных респираторных патогенов, препараты также не чувствительны к бета-лактамазам *H.influenzae* и *M.catarrhalis*. В отношении *P.aeruginosa* наибольшую активность проявляет ципрофлоксацин, сравнимую с ним активность показывает новый хинолон тровафлоксацин [6,9,16].

Широкое применение монофторированных хинолонов при инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП) ограничивалось данными о пограничной активности *in vitro* в отношении *S.pneumoniae*. Однако высокие тканевые концентрации, создаваемые этими препаратами, позволяют достигать адекватной противопневмококковой активности. Это подтверждается клинико-бактериологической эффективностью ципрофлоксацина и офлоксацина при лечении ИНДП, не уступающей стандартной терапии бета-лактамными антибиотиками [4,7,14].

Новые хинолоны, такие как левофлоксацин, спарфлоксацин, грепафлоксацин, гатифлоксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин (BAY 12—8039) обладают значительно большей активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе пневмококков, $МПК_{90}$ для которых, включая как пенициллинчувствительные, так и пенициллинрезистентные штаммы, составляет менее 0,25 мкг/мл. Также важным преимуществом фторхинолонов при пневмококковой инфекции является отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками [2,6,24,25].

Все фторхинолоны показывают удовлетворительную активность в отношении атипичных возбудителей ИНДП, таких как *M.pneumonia*, *C.pneumonia* и *L.pneumophila*, причем новые препараты несколько превосходят монофторированные соединения [9,21].

Тровафлоксацин и моксифлоксацин обладают также антианаэробной активностью (МПК для *B.fragilis* ≤0,5 мкг/мл) [9,15].

Определение антимикробной активности в виде коэффициента $C_{max}/МПК_{90}$ показывает во сколько раз минимальная ингибирующая концентрация превосхо-

Таблица 1

Антибактериальная активность хинолонов *in vitro* в отношении возбудителей инфекций нижних дыхательных путей ($МПК_{90}$, мкг/мл)

Патоген	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Ломефлоксацин	Спарфлоксацин	Грепафлоксацин	Гатифлоксацин	Тровафлоксацин	BAY 12-8039
Streptococcus pneumoniae	2	1—4	4—16	0,5	0,25	0,39	0,12	0,12
Staphylococcus aureus	0,5	0,4	0,25—2	0,12	0,12	0,1—3	0,03	0,03—0,12
Haemophilus influenzae	0,015	0,03	0,06—0,12	<0,01	0,03	0,01—0,03	0,01	0,03
Moraxella catarrhalis	0,03	0,06	0,25	<0,01	0,015	0,05	<0,01	0,12
Klebsiella spp.	0,25	0,5—1	0,25—1	0,5	0,25—0,5	0,1—0,4	0,5—1	0,5
Escherichia coli	0,25	0,12—0,25	0,12—0,5	0,25	0,25—0,5	0,05—0,4	0,05—0,5	0,5—1
Proteus mirabilis	0,06	0,12—0,25	2	0,5	0,5	0,2—0,4	0,25—0,5	0,25
Pseudomonas aeruginosa	0,4—4	1—8	2—16	2—8	0,5—4	3—6	1—8	8
Legionella pneumophila	0,5	0,5	≤0,25	0,01—0,06	0,06	0,06	0,01	0,02—0,06
Mycoplasma pneumoniae	2	2	8	0,25	0,3	0,06—0,13	0,18	0,12
Chlamydia pneumoniae	1	1	—	0,01—0,25	0,5	0,13	1	0,12
Bacteroides fragilis	2—16	1—8	8—32	1	8	1,6—3	0,25—0,5	0,25

Таблица 2

Сывороточные концентрации в соотношении с антимикробной активностью новых хинолонов в отношении основных респираторных патогенов

Препарат, доза, мг	C_{max}, мкг/мл	*S.pneumoniae* (C_{max}/МПК)	H.influenzae (C_{max}/МПК)
Левофлоксацин, 500	6,6	6,6	200
Спарфлоксацин, 400	1,6	6,4	80
Грепафлоксацин, 400	1,5	6,0	25
Гатифлоксацин, 400	3,3	6,7	112
Тровафлоксацин, 200	2,9	12,0	240
Моксифлоксацин, 400	3,0	12,0	50

дится единичной дозой антибактериального препарата. Активность новых фторхинолонов, выраженная таким способом, представлена в табл.2 [2].

Фторхинолоны отличает блестящая фармакокинетика, а именно: высокая биодоступность (80—95%), хорошее проникновение в мокроту, респираторные ткани, альвеолярные макрофаги и нейтрофилы и создание там концентраций, превосходящих сывороточные в несколько раз (табл.3) [2,6,16,24].

Все новые фторхинолоны имеют длительный период полувыведения, что обуславливает однократное дозирование в сутки. Основные фармакокинетические характеристики новых препаратов представлены в табл.4 [2,6,24].

Монофторированный хинолон офлоксацин также может применяться однократно в суточной дозе вследствие хорошего удержания терапевтической концентрации в мокроте, что было показано в опубликованном нами ранее исследовании [1].

Активность бактерицидных антибиотиков зависит в большей степени от достигаемой максимальной концентрации, чем от продолжительности периода превышения МПК. Таким образом, оптимальная антибактериальная активность фторхинолонов может быть достигнута при использовании максимальных доз с высокой C_{max} и AUC при снижении кратности введения. В нескольких исследованиях было показано, что при соотношении AUC/МПК≥100—125 можно предполагать адекватный клинико-бактериологический эффект и отсутствие развития резистентности при лечении фторхинолонами [11,22].

Препараты также обладают постантибиотическим эффектом в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [17].

Все хинолоны обладают хорошей переносимостью и малым числом побочных эффектов, из которых необходимо упомянуть о фототоксичности, обусловленной фторированностью соединений, и ограничении применения препаратов у больных с судорожными припадками [2,6,16,18,21,24].

Особенности фармакокинетики фторхинолонов у пожилых заключаются в умеренном увеличении C_{max} и AUC и небольшом снижении клиренса [16]. Это может служить основанием для уменьшения дозы у пожилых больных при сохранении хорошей клинико-бактериологической эффективности и лучшей переносимости препаратов.

Внебольничная (амбулаторная) пневмония

Ряд исследований показал клиническую эффективность, превышающую 90%, и эрадикацию возбудителей в 85—95% при использовании ципрофлоксацина и офлоксацина в терапии внебольничных пневмоний среднетяжелого и тяжелого течения, даже при пневмококковой этиологии заболевания [4,7].

В больших клинических исследованиях ципрофлоксацин продемонстрировал равную клинико-бактериологическую эффективность в сравнении с цефтазидимом, цефтриаксоном и имипенемом при лечении амбулаторных пневмоний среднетяжелого и тяжелого течения с использованием комбинированного режима, предусматривающего начальное перентеральное введение препарата в течение 3—4 дней с последующим переводом на оральный прием [10,18,20,23].

Офлоксацин показывает сходную клинико-бактериологическую эффективность при лечении внебольничной пневмонии, в том числе пневмококковой этиологии; препарат также может применяться в комбинированном режиме введения [13,21].

Таблица 3

Концентрация хинолонов в сыворотке и респираторных тканях и жидкостях (после орального приема)

	Ципрофлоксацин 500 мг	Офлоксацин 400 мг	Ломефлоксацин 400 мг	Спарфлоксацин 400 мг	Грепафлоксацин 400 мг	Тровафлоксацин 200 мг
Сыворотка, C_{max}, мкг/мл	2,5	4,0	3,8	1,6	1,7	2,9
Легочная ткань, мкг/г	4,9*	2,2*		1,3	4,9	1,5
Бронхиальный секрет, мкг/мл	1,0	4,5**	2,84	2,11	3,5	5,7
Жидкость БАЛ, мкг/мл			6,5	10,3		6,1
Слизистая бронхов, мкг/мл	6,88	12,9	6,46	5,6	17,8	3,0—10,0
Фагоциты	4—8 × C_{max}	4 × C_{max}	4 × C_{max}	5—9 × C_{max}	5—9 × C_{max}	10,0—34,0

Примечание. * — после приема 750 мг; ** — после приема 200 мг.

Таблица 4

Фармакокинетические параметры новых фторхинолонов

Препарат	Доза, мг	C_{max}, мг/л	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	$T_{1/2}$, ч	Почечная экскреция, %
Левофлоксацин	200	2,0	>90	25	4—6	85—90
Спарфлоксацин	400	1,6	80—90	45	15—20	40
Грепафлоксацин	400	1,5	90	50	12	<10
Гатифлоксацин	400	3,4	80	20	7—8	80—90
Тровафлоксацин	200	2,9	90	70	10	10
Моксифлоксацин	400	3,2	86	30—45	12	30—60

Неудачи в лечении пневмококковых пневмоний отмечались у больных, получавших относительно низкие дозы ципрофлоксацина (менее 1000 мг в сутки). Рекомендуемые дозы ципрофлоксацина составляют 400 мг три раза при парентеральном введении и 750 мг два раза в сутки при оральном приеме [7,12].

Клинико-бактериологическая эффективность новых антипневмококковых хинолонов в лечении внебольничных пневмоний сравнима с эффективностью β-лактамных антибиотиков и макролидов в монотерапии и при их комбинированном применении.

Спарфлоксацин и грепафлоксацин оказались равными по эффективности в сравнении с амоксициллином, а спарфлоксацин — также с амоксиклавом и эритромицином при лечении нетяжелых пневмоний [6,24].

Левофлоксацин и тровафлоксацин показали лучшую клинико-бактериологическую эффективность по сравнению с комбинированным применением цефтриаксона и эритромицина при лечении внебольничных пневмоний у госпитализированных больных [8,19].

Доказанная эффективность фторхинолонов при ИНДП позволяет определить их место в лечении амбулаторных пневмоний.

У больных моложе 65 лет, не курящих, без серьезных хронических соматических заболеваний возбудителем внебольничной пневмонии в 80% является *S.pneumoniae* и другие стрептококки, реже — внутриклеточные бронхолегочные патогены [3]. Фторхинолоны у этой категории больных являются альтернативными препаратами для лечения среднетяжелых и тяжелых пневмоний, в частности, при аллергических реакциях на пенициллины.

Новые хинолоны являются препаратами выбора при предполагаемой (в определенных географических регионах) или подтвержденной инфекции пенициллинрезистентным пневмококком [3,12].

У больных старше 65 лет, страдающих хроническими соматическими заболеваниями (бронхолегочной, сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями печени и почек, сахарным диабетом), хроническим алкоголизмом, злостных курильщиков возбудителями пневмонии являются преимущественно грамотрицательные микроорганизмы, а именно *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Klebsiella spp.*, в трети случаев — *S.pneumoniae*, часты атипичные возбудители [16,26]. Фторхинолоны являются препаратами выбора у данной группы больных, особенно при амбулаторном лечении, поскольку могут назначаться в оральной форме при среднетяжелом течении заболевания с идеально подходящим однократным приемом в сутки, что повышает комплаентность пожилых пациентов в амбулаторных условиях.

При лечении пневмоний, потребовавших госпитализации больных, преимуществом фторхинолонов является возможность использования комбинированного режима введения с ранним переводом на оральный прием, что существенно улучшает фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии.

Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония

В этиологии нозокомиальной пневмонии преобладает грамотрицательная флора: бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *P.mirabilis*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*), *H.influenzae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, из грамположительных микроорганизмов встречаются *S.aureus*, реже *S.pneumonia*; часты резистентные (в том числе с множественной резистентностью) штаммы [2,5].

Ципрофлоксацин и офлоксацин давно и успешно используются в лечении внутрибольничных пневмоний в комбинированном режиме введения.

В большом сравнительном исследовании применения ципрофлоксацина и имипенема в лечении тяжелой госпитальной пневмонии получена равная клиническая эффективность препаратов (соответственно 69 и 65%) и лучшая бактериологическая эффективность ципрофлоксацина — 93% по сравнению с 66% для имипенема [10].

Офлоксацин также показывает хорошую эффективность при лечении среднетяжелой госпитальной пневмонии с низкой вероятностью синегнойной инфекции [21].

В настоящее время фторхинолоны рекомендованы для начальной эмпирической монотерапии различными национальными консенсусами по лечению госпитальной пневмонии, при этом ципрофлоксацин является стандартной антибактериальной терапией данной внутрибольничной инфекции.

Однако при подтвержденной или предполагаемой синегнойной инфекции, а именно в случаях госпитальной пневмонии с поздним началом (более 5 дней) или

тяжелым течением с наличием факторов риска (длительная ИВЛ, предшествующая антибактериальная, кортикостероидная терапия), необходимо проведение комбинированной антибактериальной терапии во избежание быстрого развития резистентности к препаратам [4]. Фторхинолоны в этом случае могут применяться в комбинации с антисинегнойными β-лактамными антибиотиками.

Новый хинолон тровафлоксацин (парентеральная форма — алатрофлоксацин) в дозе 300 мг показывает равную клиническую (77%) и лучшую бактериологическую эффективность (67 против 55%) в сравнении с ципрофлоксацином в дозе 400 мг три раза в сутки при лечении госпитальной пневмонии [15]. Преимуществом его является однократное применение в сутки, большая антипсевдомонадная активность, а также активность в отношении анаэробных патогенов.

Наличие антианаэробной активности дает возможность использовать тровафлоксацин в лечении аспирационных пневмоний.

Учитывая наличие парентеральной формы левофлоксацина и гатифлоксацина, возможно их применение в лечении госпитальной пневмонии, однако опубликованных данных по сравнительным клиническим испытаниям этих препаратов пока не имеется.

Таким образом, применение фторхинолонов в лечении инфекций нижних дыхательных путей, в том числе пневмоний, обусловлено широким спектром бактерицидной активности в сочетании с рядом благоприятных фармакокинетических особенностей. Новые хинолоны отличает большая антипневмококковая активность, в том числе в отношении пенициллинрезистентных штаммов. Тровафлоксацин также характеризуется большей антипсевдомонадной активностью и наличием антианаэробной активности. Большинство фторхинолонов могут назначаться орально однократно в сутки и применяться в комбинированном режиме введения с ранним переводом на оральный прием. Все препараты обладают хорошей переносимостью.

Показанием для назначения фторхинолонов у больных с амбулаторной пневмонией является непереносимость пенициллинов, а также среднетяжелые и тяжелые формы заболевания у пациентов пожилого возраста, с наличием тяжелой сопутствующей патологии (сердечно-сосудистой и бронхолегочный систем, почек, печени, сахарного диабета), курильщиков, страдающих хроническим алкоголизмом, возбудителями которых с большой вероятностью является грамотрицательная флора. Новые хинолоны показаны при лечении пневмоний в случаях предполагаемой или подтвержденной инфекции пенициллинрезистентным пневмококком.

У больных с госпитальной пневмонией высокоэффективна монотерапия фторхинолонами с использованием комбинированного режима введения. Однако случаи предполагаемой или подтвержденной инфекции *P.aeruginosa* требуют проведения комбинированной антибактериальной терапии для предупреждения быстрого развития резистентности к препаратам. Фторхинолоны в этом случае могут применяться в комбинации с антисинегнойными бета-лактамными антибиотиками.

Тровафлоксацин, обладающий антианаэробной активностью, может использоваться в терапии как амбулаторных, так и госпитальных аспирационных пневмоний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белоусов Ю.Б., Гуткин А.Б., Соколов А.В. и др.* Клиническая и фармакокинетическая оценка офлоксацина при разных режимах введения у больных с бронхолегочной инфекцией // Антибиотики и химиотер.— 1996.— Т.41, № 9.— С.47—49.
2. *Andriole V.T.* The Quinolones.— San Diego, 1998.— P.229—246.
3. *Braun P.D., Lerner S.A.* Community-acquired pneumonia // Lancet.— 1998.— Vol.352.— P.1295—1302.
4. *Byl B., Kaufman L., Jacobs F. et al.* Ciprofloxacin versus comparative antibiotics in LRTI. A meta-analysis // Drugs.— 1993.— Vol.45.— Suppl.— P.50—51.
5. *Campell G.D., Niederman M.S., Broughton W.A. et al.* Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies: a consensus statement // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— P.1711—1725.
6. *Carbon C., Rubinstein E.* Sparfloxacin Monograph.— Chester, 1994.— P.23—27.
7. *Cruciani M., Basetti D.* The fluoroquinolones as treatment for infection caused by gram-positive bacteria // J. antimicrob. Chemother.— 1994.— Vol.33.— P.403—417.
8. *File T.M., Segreti J., Dunbar L. et al.* A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia // Antimicrob. Agents Chemother.— 1997.— Vol.41.— P.1965—1972.
9. *Finch R.* The role of new quinolones in the treatment of respiratory tract infections // Drugs.— 1995.— Vol.49.— Suppl.— P.144—151.
10. *Fink M.P., Snydman D.R., Niederman M.S. et al.* Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1994.— Vol.38.— P.547—557.
11. *Forrest A., Nix D., Ballow C. et al.* Pharmacodynamics of IV ciprofloxacin in seriously ill patients // Ibid.— 1993.— Vol.37.— P.1073—1081.
12. *Friedland I.R., McCracken G.H.* Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumonia // New Engl. J. Med.— 1994.— Vol.331.— P.377—382.
13. *Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G., Kohler R.B. et al.* Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial and community-acquired pneumonia requiring hospitalization // Amer. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.145.— P.31—35.
14. *Giamarellou H.* Activity of quinolones against gram-positive cocci: clinical features // Drugs.— 1995.— Vol.49.— Suppl.— P.58—66.
15. *Graham D., Klein T. et al.* and the Trovan Nosocomial Pneumonia Study Group. A double-blind, randomized, multicenter study in nosocomial pneumonia (NOS) comparing trovafloxacin with ciprofloxacin±clindamicin/metronidazole // Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37-th.— Toronto, 1997.— Abstr. LM-74.
16. *Guay D.R.P.* Quinolones // Antimicrobial Therapy in the Elderly Patient.— New York, 1994.— P.237—310.
17. *Hendershot E.* Fluoroquinolones // Infect. Dis. Clin. N. Amer.— 1995.— Vol.9.— P.715—730.
18. *Khan F., Basir R.* Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs. ceftazadime in serious bacterial respiratory tract infections // Chest.— 1989.— Vol.96.— P.528—537.
19. *Niederman M.S., Traub S.L., Ellison W. et al.* A double-blind, randomized, multicenter, global study in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) comparing trovafloxacin with ceftriaxone and erythromycin // Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37-th.— Toronto, 1997.— Abstr. LM-72.
20. *Johnson R.H., Levine S., Traub S.L. et al.* Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared to parenteral ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia // Infect. Dis. clin. Pract.— 1996.— Vol.5.— P.265—272.

21. *Petermann W.* Ofloxacin in lower respiratory tract infections // Infection.— 1991.— Vol.19.— Suppl.— P.S372—S377.
22. *Thomas J.K., Forrest A., Bhavnani S.M. et al.* Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy // Antimicrob. Agents Chemother.— 1998.— Vol.42.— P.521—527.
23. *Trenholme G.M., Schmitt B.A., Spear J. et al.* Randomized study of intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazadime in the treatment of hospital and nursing home patients with lower respiratory tract infections // Amer. J. Med.— 1989.— Vol.87.— Suppl.5A.— P.116—118.
24. *Wagstaff A.J., Balfour J.A.* Grepafloxacin // Drugs.— 1997.— Vol.53.— P.817—824.
25. *Wakabayashi E., Mitsuhashi S. In vitro* antibacterial activity of gatifloxacin a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone // Antimicrob. Agents Chemother.— 1994.— Vol.38.— P.594—601.
26. *Woodhead M. Pneumonia in the elderly // J. antimicrob. Chemother.— 1994.— Vol.34.— Suppl.A.— P.85—92.*

Поступила 05.02.99.

Юбилей

К 75-ЛЕТИЮ СЕРГЕЯ МИХАЙЛОВИЧА ГАВАЛОВА

10 апреля 1999 года исполняется 75 лет Сергею Михайловичу Гавалову, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой педиатрии ФУВ Новосибирского медицинского университета.

С.М.Гавалов известный специалист, внесший крупный вклад в развитие в нашей стране одной из важных отраслей современной педиатрии — пульмонологии детского возраста.

В 1948 году закончил I Московский медицинский институт по специальности "врачебное дело". После окончания института с декабря 1948 года работал зав. терапевтическим отделением городской больницы г.Гурьева и по совместительству заместителем начальника горздравотдела. В 1950 году поступил в аспирантуру II Московского медицинского института, которую завершил, успешно защитив кандидатскую диссертацию на тему "Фракционная РОЭ как показатель реактивности организма ребенка" в 1953 году. С 1953 года ассистент кафедры детских инфекций II ММИ. С 1954 по 1963 год работал ассистентом, доцентом кафедры госпитальной педиатрии, а с 1958 года — зав. кафедрой педиатрии Крымского медицинского института. Докторскую диссертацию на тему "Хронические неспецифические пневмонии у детей и их этапное лечение" защитил на Ученом совете II Московского медицинского института в 1962 году. В 1963 году по приглашению Министра здравоохранения Армянской ССР С.М.Гавалов начал работу в качестве заведующего кафедрой педиатрии и декана педиатрического факультета Ереванского медицинского института. Под руководством С.М.Гавалова в Ереване была создана педиатрическая научная школа, положена основа возникновению и развитию новой отрасли детской пульмонологии — экопатологии. В 1972 году С.М.Гавалов по приглашению президиума СО АН СССР переехал в Новосибирск, работал в Сибирском отделении СО АН СССР в должности заведующего клиническим отделом и заведующего лабораторией педиатрии. Профессор С.М.Гавалов, видный детский пульмонолог, работает в Новосибирском медицинском институте заведующим кафедрой педиатрии с 1977 г. по настоящее время. В 1994 году избран членом-корреспондентом РАМН, в том же году — членом-корреспондентом МАИ, с 1972 года — председатель общества детских врачей, в рамках которого организовал школу педиатров, а позже — председатель Сибирского отделения Союза педиатров